

Správa z kongresu Globálne kardiovaskulárne fórum 29. apríl – 1. máj 2004, Cannes, Francúzsko

Prelomové klinické štúdie, prezentované na kongrese v Cannes v dňoch 29. apríla – 1. mája 2004.

Selektívne blokátory aldosterónových receptorov – nový liečebný prístup ku kardiovaskulárnym ochoreniam. F Zannad (Nancy, Francija) Ako účinkuje eplerenón u pacientov s CHSZ a po akútnom infarkte myokardu – ďalšie výsledky zo štúdie EPHEsus a výsledky zo súbštúdií. Jestvujú dva pohľady na aldosterón: a) Starý (konzervatívny) – ide o hormón pôsobiaci v obličke a zabezpečujúci reabsorpciu nátría a vody a b) Nový pohľad: je to aj autokrinná/parakrinná látka, pôsobí na receptory aj v kardiovaskulárnom systéme a jeho blokáda (spironolaktón, eplerenón) je priaznivá pre kardiovaskulárny systém (pokles mortality/morbidity u pacientov s CHSZ a u pacientov s dysfunkciou po akútnom infarkte myokardu, AIM). V štúdií RALES (pacienti s CHSZ, NYHA trieda III/IV) došlo pôsobením spironolaktónu versus placebo (pri ostatnej štandardnej liečbe CHSZ) k 30 % redukcii mortality v relatívne krátkom čase. V štúdií EPHEsus (pacienti po AIM s CHSZ/LKdysfunkciou, NYHA II – IV, lepšia liečba AIM a teda i nižšie riziko pacientov pre morbiditu/mortalitu) sa pôsobením eplerenónu (vs placebo) o 15 % zredukovala celková mortalita (štatisticky významný pokles), o 23 % (významne) sa zredukovali hospitalizácie pre CHSZ. Benefit bol málo vyšší u hypertonikov než normotonikov (TK trochu viac poklesol – o 5/3 mmHg v eplerenónovom ramene, pokles telesnej hmotnosti bol malý – len 300 g a teda eplerenón v použitej dávke nebol nadmerne diuretický aktívny). Len malé zvýšenie kaliémie sa zistilo v eplerenónovom ramene liečby, čo bolo výhodné! (pretože pri AIM v dôsledku zvýšenia katecholaminémie je tendencia k poklesu hladiny sérového kálie a tomu práve bránil eplerenón; má to v tomto akútnom období liečby antiarytmický efekt). Závažná hyperkaliémia (> 6,0 mmol/l) sa vyskytla len u 1,6 % pacientov a neovplyvnila mortalitu sledovaných pacientov. Na druhej strane sa až o 4,7 % znížil v eplerenónovom ramene (vs placebové) výskyt hypokaliémie (a to je tiež priaznivé z antiarytmického hľadiska). Ďalším výsledkom je pokles výskytu náhlej srdcovej smrti: o 21 % v celej štúdií (eplerenón) a o 33 % v podskupine pacientov s EF < 30 % pri vstupe do štúdie (podľa výsledku štúdie MADIT sa týmto pacientom indikuje implantácia defibrilátora). V malej podskupine pacientov (analýza srdca pomocou magnetickej rezonancie) eplerenón (vs placebo) znížil masu LK, enddiastolický a endsystolický objem sa nezmenil, podobne EF (v placebovom ramene však stúpali objemy LK a klesla EF).

Otázka srdcovej (myokardiálnej) fibrózy je veľmi dôležitá, pretože zvyšuje tuhosť myokardu (prispieva k diastolickej dysfunkcii) a vedie k heterogenite šírenia elektrického potenciálu v srdci (významne prispieva k náhlej srdcovej smrti v dôsledku arytmií). V klinickej štúdií RALES analyzovali súbor pacientov aj vzhľadom na sérovú hladinu PIIINP (prokolagén, produkovaný v myokarde prostredníctvom aldosterónu): podskupina pacientov s hodnotou PIIINP > 385 µg/l (prognóza pacientov zlá vzhľadom na mortalitu a morbiditu) a podskupina s hodnotou < 385 µg/l (prognóza pacientov všeobecne lepšia). Spironolaktón výraznejšie ovplyvnil prognózu v prvej skupine než v druhej, pretože išlo o rizikovejšiu skupinu chorých. Vývoj myokardiálnej fibrózy nastupuje veľmi skoro po vzniku AIM (ide o súčasť remodelačného procesu) a je výhodné tento proces blokovat (aj spironolaktónom či eplerenónom).

B. Pitt (Ann Arbor, Michigan, USA) Nové možnosti s antagonizáciou pôsobenia aldosterónu pri kardiovaskulárnych ochoreniach. Pripomenul výsledky

klinickej štúdie EPHEsus (pozri v predchádzajúcej časti) a sústredil sa na doteraz nepublikované výsledky. 1. Podskupina pacientov s EF < 30 % pri vstupe do štúdie: a) Má vysoké riziko výskytu náhlej srdcovej smrti (často sa v USA týmto pacientom indikuje implantácia defibrilátora a/alebo mechanická podpora srdcovej činnosti). b) Retrospektívna analýza (2 106 pacientov spomedzi 6 632 v celej štúdií, priemerná EF 26 %, kým v celej štúdií to bolo 33 %): títo pacienti užívali viac diuretík (70 % vs 60 % v celej štúdií), viac digoxínu (25 % vs 15 %) a ostatné lieky v podobnom percente ako všetci pacienti v celej štúdií. Celková mortalita v tejto podskupine klesla o 21 % (v celej štúdií „len“ o 15 %). Zmiešaný cieľový ukazovateľ (kardiovaskulárna mortalita/hospitalizácia pre CHSZ) klesol o 21 % (v celej štúdií „len“ o 13 %). Náhla srdcová smrť klesla o 33 % (podobné v štúdií MADIT, ktorá pri prevencii náhlej srdcovej smrti používa defibrilátor, t. j. veľmi drahý spôsob liečby). U pacientov s EF vyššou ako 30 % bránil eplerenón (blokovaním aldosterónu) postinfarktovej remodelácii a progresii znižovania EF k hodnotám < 30 %. V štúdií EPHEsus sa eplerenón dával pacientom v priemere na siedmy deň od vzniku AIM (asi v obave lekárov, aby neurohormonálna blokáda u nestabilného infarktového pacienta nebola náhla a výrazná). V inej štúdií nedávno Hayashi a spol. v Japonsku dávali eplerenón prvý deň vzniku AIM (liečba bola bezpečná, nemala vplyv na krvný tlak) a u týchto pacientov (v porovnaní s tými, kde sa eplerenón dával až po prvom dni od vzniku AIM) zaznamenali výrazný antiremodelačný vplyv liečby (u menšieho počtu pacientov sa vyvinula EF < 30 %). Výskyt hospitalizácii pre CHSZ v tejto podskupine klesol liečbou o 25 %. Efekt eplerenónovej liečby bol prítomný nezávisle od použitia ACE inhibítorov, betablokátorov či ich kombinácie. Liečba bola bezpečná (nižší výskyt hypokaliémie v podskupine na eplerenóne než placebo a nízky výskyt hyperkaliémie: 5,9 % eplerenónová skupina a 3,5 % placebová skupina liečených). 2. Podskupina diabetikov (1 999 diabetikov 2. typu a 143 diabetikov 1. typu): až dve tretiny týchto pacientov mali klinické prejavy srdcového zlyhania, títo pacienti mali o málo vyšší TK ako nediabetici (ale v liečbe sa to zásadne neprejavilo). Výsledky boli ovplyvnené prítomnosťou srdcového zlyhania. Ak bolo prítomné, tak bol dobrý efekt eplerenónu na celkovú mortalitu, kardiovaskulárnu mortalitu/morbiditu, výskyt hospitalizácie pre srdcové zlyhanie a na náhlu kardiálnu smrť (ako v hlavnej štúdií). Ak prejavy CHSZ prítomné neboli, efekt eplerenónovej liečby bol podobný efektu placebovej liečby (mohol to ovplyvniť nízky počet týchto pacientov, len tretina z celého počtu). 3. Hypertonici (predstavovali z hľadiska anamnézy dve tretiny z celého súboru, t. j. 3 983 pacientov). Ich vek bol podobný ako v celej štúdií, ich TK pri randomizácii bol 123/74 mmHg vs u normotonikov (119/70 mm Hg). V tejto podskupine bolo o málo viac diabetikov, viac pacientov s CHSZ a s už prekonaným infarktom. Ich liečba sa oproti podskupine normotonikov odlišovala v dvoch liekoch: väčšie použitie diuretík (64 % vs 53 %) a väčšie použitie suplementácie kálie. Výsledky: celková mortalita poklesla o 23 %, kombinovaný cieľ o 16 %, náhla srdcová smrť o 26 % (tento efekt eplerenónovej liečby neovplyvnila prídavná liečba: ACE inhibítory áno či nie, podobne betablokátor, statíny, aspirín či reperfúzna liečba). Možno predpokladať, že u hypertonikov býva častejšia hypertrofia ľavej komory, a preto sú títo pacienti náchylnejší po vývoj postinfarktovej remodelácie. Tiež možno predpokladať, že by efekt eplerenónovej liečby mal byť vyšší než v normotonickojej skupine pacientov (treba to však preukázať v inej štúdií).

Dĺžka pobytu v nemocnici bola v celej štúdii 8,6 dňa (eplerenón) a 10,3 dňa (placebová podskupina) a u hypertonikov to bolo 11,8 a 13,3 dňa. 4. Výskyt hyperkaliémie bol častejší v eplerenónovej skupine liečených. Výskyt hyperkaliémie > 6,0 mmol/l bol ovplyvnený tromi faktormi: vstupnou hodnotou

kaliémie, nízkou hodnotou kreatinín-clearensu a prítomnosťou diabetu. Hyperkaliémie nekorelovala s celkovou a kardiovaskulárnou mortalitou, ani s hospitalizáciou pre srdcové zlyhanie a ani s výskytom náhlej srdcovej smrti. Jediný pacient s hyperkaliémiou zomrel a bol liečený placebom.

Prof. MUDr. Ján Murín, CSc.
I. interná klinika LFUK, FN, Bratislava

Heart Failure Update 2004 12. – 15. jún 2004, Wrocław, Poľsko

Heart Failure Update 2004 (Zlyhávanie srdca 2004), piaty medzinárodný míting organizovaný Pracovnou skupinou pre zlyhávanie srdca Európskej kardiologickej spoločnosti, sa uskutočnil v historickej „Hale Ludowej“ postavenej v roku 1913. Na mítingu sa zaregistrovalo viac ako 2 000 odborníkov z celého sveta. Vzhľadom na počet účastníkov išlo o najväčší „update“ kongres a aj to bol jeden z dôvodov, pre ktoré sa Výbor pracovnej skupiny pre srdcové zlyhávanie ESC rozhodol zrušiť tzv. update kongresy a každoročne organizovať „veľký“ míting. Mimoriadnu aktuálnosť a naliehavosť problematiky srdcového zlyhávania, ako aj extenzívny nárast vedeckých poznatkov z tejto oblasti viedli výbor pracovnej skupiny pre srdcové zlyhávanie k tomu, že požiadali o transformáciu pracovnej skupiny na asociáciu, čo výbor ESC akceptoval.

Z oblastí diagnostiky a manažmentu srdcového zlyhávania (SZ) sa mimoriadna pozornosť venuje možnostiam využitia B-natriuretického peptidu. Z 571 originálnych prác, ktoré boli na podujatí prezentované, sa rôznym aspektom využitia určovania hladín BNP v kardiológii venovalo 10 % (53) prác. Zo Slovenskej republiky do odborného programu prijali dve práce vo forme posterov, obidve z Transplantačného oddelenia SÚSCH a sú súčasťou tejto správy.

Vzhľadom na perspektívy liečby chronického SZ sa čoraz väčšia pozornosť sústreďuje na možnosti regenerácie myokardu transplantáciou kmeňových buniek. O tejto problematike sme však už opakovane referovali, a preto sa jej nebudeme širšie venovať.

Z nefarmakologických prístupov k liečbe SZ nás zaujali viaceré zaujímavé postupy. Jeden z nich vychádza z dôkazov, ktoré dokumentujú aktiváciu zápalových procesov u chorých s pokročilým SZ. Táto generalizovaná zápalová aktivácia môže byť príčinou kachektizácie, anémie, neprimeranej svalovej slabosti, ako aj prehlbovania dysfunkcie myokardu a progresie SZ (Anker, Londýn, Veľká Británia). Doterajšie farmakologické postupy, ktoré sa pokúšali o potlačenie zápalu prostredníctvom protilátok proti TNF-alfa alebo jeho receptorov, neboli úspešné. Nádejnou metódou na účinné tlmenie zápalovej odpovede sa ukazuje tzv. Celacade immune modulation therapy. Jej podstatou je indukovať fyziologickú antiinflamačnú odpoveď imunitného systému. Pacientovi sa odoberie vzorka krvi a krvné elementy sa ex vivo vystavia kontrolovanému oxidatívne- mu stresu, ktorý indukuje apoptózu. Takto upravená vzorka sa aplikuje intramuskulárne. Bunky podliehajúce apoptóze vstupujú do interakcie s makrofágmi a dendritickými bunkami a tie začnú produkovať antiinflamačné cytokíny IL-10 a TGF-beta. Táto metóda sa použila u 73 funkčne ťažko limitovaných chorých s pokročilým SZ. V porovnaní s placebovou skupinou sa zistil pokles mortality a potreby hospitalizácií pre SZ. Pacienti liečbu dobre tolerovali (Kjekhus, Oslo, Nórsko; Mann, Houston, USA).

Pomerne veľa priestoru (aj expozícií firiem) sa venovalo podporným obehovým systémom. Technický pokrok v tejto oblasti je významný a širšie využitie podporných systémov možno očakávať už v blízkej budúcnosti. Hertzler (Berlín, Nemecko) hovoril o skúsenostiach s podpornými systémami ľavej komory (LVAD). Na berlínskom pracovisku implantovali doposiaľ vyše 780 LVAD a uskutočnili takmer 1 400 transplantácií srdca (HTx). Ciele im-

plantácie LVAD môžu byť tri: definitívna liečba, premostenie k HTx, premostenie k uzdraveniu. Definitívna liečba prichádza do úvahy u pacientov, ktorí nie sú kandidátmi HTx ani inej chirurgickej liečby. Autor považuje za dosiahnuteľný cieľ takejto liečby 40 – 50 % trojročné prežívanie. Nie je rozdiel v prežívaní pacientov po HTx po LVAD a po HTx bez predchádzajúcej implantácie LVAD. Pri tomto konštatovaní však musíme brať do úvahy veľké skúsenosti berlínskeho pracoviska. Najmenej početnú skupinu tvoria pacienti, ktorým sa po implantácii LVAD zlepšil kardiálny stav natolko, že bolo možné podporný systém explantovať. Z 32 takýchto pacientov sa v 73 % prípadov podarilo vyhnúť HTx v nasledujúcich piatich rokoch. Gavazzi (Bergamo, Taliansko) upútal originálnym a mimoriadne atraktívnym podporným systémom s jednoduchou implantáciou a relatívnu ekonomickou nenáročnosťou. Prístroj Cancion – Orquis Cardiac Recovery System bol vyvinutý na krátkodobú podporu obehu pri akútnej dekompenzácií srdcového zlyhávania. Princíp sa zakladá na zavedení katétra do jednej z femorálnych tepien, ktorým sa odvádza krv do extrakorporálne uloženej pumpy. Krv sa ďalším katétrom kontinuálnym spôsobom vracia do ascendentnej aorty. Prvé klinické skúsenosti dokumentujú zlepšenie hemodynamických ukazovateľov, renálnych funkcií a zvýšenie diurézy.

Akútne SZ je syndróm, ktorý sa vyskytuje v tretine prípadov de novo a v dvoch tretinách prípadov takto označujeme akútne dekompenzované chronické srdcové zlyhávanie. Ročná mortalita u oboch foriem je asi 40 %. Definícia, kategorizácia, hodnotenie účinnosti liečby aj liečba sama sú stále predmetom diskusie, aj preto Európska kardiologická spoločnosť pripravuje odporúčania pre liečbu akútneho SZ, ktoré majú byť publikované v druhom polroku roku 2004. Kalciový senzitizer levosimendan v Európe a natriuretický peptid typu B nesiritid v USA pri liečbe akútneho SZ sa uprednostňujú pred inými inotropikami (Niemenen, Helsinki, Fínsko). Netrepezlivo sa očakávajú výsledky štúdie SURVIVE, ktorej primárnym sledovaným parametrom je 180-dňová mortalita pri liečbe levosimendanom oproti liečbe dobutamínom. Výsledky budú známe v auguste 2005. Doposiaľ nie sú skúsenosti s opakovaným použitím levosimendanu, ani so súčasným použitím s inými parenterálnymi inotropikami (Mebazaa, Paríž, Francúzsko). Hassenfuss (Goettingen, Nemecko) referoval o preklinických štúdiách s pyruvátom. Pyruvát, podaný intrakoronárne pacientom s akútnym SZ, mal hemodynamický profil „ideálneho inotropika“: znížil srdcovú frekvenciu o 10 %, tlak v zaklínení o 40 %, pľúcnu vaskulárnu rezistenciu o 30 % a zvýšil kardiálny index o 20 %, pričom neovplyvnil periférnu vaskulatúru. V súčasnosti sa pripravuje randomizovaná kontrolovaná štúdia s pyruvátom u pacientov s akútnym SZ.

U pacientov s koronárnou chorobou sa vyskytuje diabetes mellitus 2. typu (DM) v 35 %. DM u pacienta s akútnym koronárnym syndrómom je silnejším prediktorom zlej prognózy ako anamnéza predchádzajúceho infarktu alebo trojcievne postihnutie. Zvýšenie glykovaného hemoglobínu o 1 % nad normu zvyšuje riziko vývoja srdcového zlyhávania o 8 – 15 % (Rydén, Stockholm, Švédsko).

Benefit fyzického tréningu u pacientov s chronickým SZ je známy 15 rokov a vysvetľuje sa viacerými mechanizmami. Tréning modifikuje autonóm-